

## 明 細 書

### 架橋ポリロタキサン及びその製造方法

#### 技術分野

- [0001] 本発明は、ポリロタキサン同士を架橋させた架橋ポリロタキサン及びその製造方法に関する。特に、本発明は、ポリロタキサンに含まれるシクロデキストリンのOH基を非イオン性基に置換した架橋ポリロタキサンであって物理結合を介して複数のポリロタキサンが架橋してなる架橋ポリロタキサン及びその製造方法、並びに該架橋ポリロタキサンを有する外部応答性材料に関する。

#### 背景技術

- [0002] 従来より、熱可逆性を示すハイドロゲルとして、寒天やゼラチンなどがよく知られている。これらは、加熱により流動性のあるゾル状態、冷却により流動性を失ったゲル状態を示す。

これらのハイドロゲルとは逆の温度特性、即ち低温側でゾル状態、高温側でゲル状態となるゾルーゲル転移を示す既知化合物として、N,N-ジイソプロピルアクリルアミド系高分子、ポリプロピレングリコール系高分子などが知られている。これらは、細胞培養担体、創傷被覆材、生体接着剤などを含む医療やバイオテクノロジー分野での応用が期待されている。

特許文献1：特開平9-301893号公報。

#### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

- [0003] しかし、低温側でゾル状態、高温側でゲル状態となるゾルーゲル転移を示す既知化合物は、医療やバイオテクノロジーなどに応用する場合、その安全性、即ち生体適合性が懸念される。

そこで、本発明の目的は、安全性、即ち生体適合性を有し、低温側で非ゲル状態（例えばゾル状態、溶液状態など）、高温側で架橋状態、例えばゲル状態となる非ゾルーゲル転移を示す化合物又は材料を提供することにある。

また、本発明の目的は、上記目的に加えて、又は上記目的の他に、非ゾルーゲル

転移点を制御することができる化合物又は組成物を提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、シクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接され且つ該シクロデキストリン分子が脱離しないように前記直鎖状分子の両末端に封鎖基が配置されるポリロタキサンを少なくとも2分子有し、該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理結合を介して架橋してなる架橋ポリロタキサンを用いることにより、上記課題を解決できることを見出した。

[0005] 具体的には、本発明者らは、以下の発明により、上記課題を解決できることを見出した。

＜1＞ シクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接され且つ該シクロデキストリン分子が脱離しないように前記直鎖状分子の両末端に封鎖基が配置されるポリロタキサンを少なくとも2分子有し、該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理結合を介して架橋してなる架橋ポリロタキサンであって、前記シクロデキストリン分子の水酸基(—OH)の一部又は全部が非イオン性基で置換されることを特徴とする架橋ポリロタキサン。

[0006] ＜2＞ シクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接され且つ該シクロデキストリン分子が脱離しないように前記直鎖状分子の両末端に封鎖基が配置されるポリロタキサンを少なくとも2分子有し、該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理結合を介して架橋してなる架橋ポリロタキサンであって、前記シクロデキストリン分子の水酸基(—OH)の一部又は全部が非イオン性基で置換され、外部刺激の有無により未架橋状態又は架橋状態から架橋状態又は未架橋状態へと可逆的に変化する可逆的な外部刺激応答性を示す架橋ポリロタキサン。

[0007] ＜3＞ 上記＜2＞において、前記外部刺激が熱であり、温度5～90℃の第1の温度範囲において未架橋状態から架橋状態であるゲル状態へと転移するのがよい。

＜4＞ 上記＜3＞において、第1の温度範囲よりも高温である第2の温度範囲であって且つ温度10～100℃の第2の温度範囲において架橋状態であるゲル状態から未架橋状態へと転移するのがよい。

[0008] ＜5＞ 上記＜1＞～＜4＞のいずれかにおいて、非イオン性基は—OR基であり、

該Rは炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<6> 上記<1>～<4>のいずれかにおいて、非イオン性基は $-O-R'-X$ 基であり、該R'は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数3～12の環状アルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基から水素が1つ除かれた基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基から水素が1つ除かれた基であり、XはOH、 $NH_2$ 、又はSHであるのがよい。

[0009] <7> 上記<1>～<4>のいずれかにおいて、非イオン性基は $-O-CO-NH-R_1$ 基であり、該R<sub>1</sub>は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<8> 上記<1>～<4>のいずれかにおいて、非イオン性基は $-O-CO-R_2$ 基であり、該R<sub>2</sub>は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

[0010] <9> 上記<1>～<4>のいずれかにおいて、非イオン性基は $-O-Si-R_3$ 基であり、該R<sub>3</sub>は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<10> 上記<1>～<4>のいずれかにおいて、非イオン性基は $-O-CO-O-R_4$ 基であり、該R<sub>4</sub>は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも

1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

- [0011] <11> 上記<1>-<10>のいずれかにおいて、非イオン性基は、全シクロデキストリン分子の全水酸基のうちの10%-100%、好ましくは20-100%、より好ましくは30-100%が置換されるのがよい。

<12> 上記<1>-<11>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンからなる群から選ばれるのがよい。

- [0012] <13> 上記<1>-<12>のいずれかにおいて、直鎖状分子が、ポリエチレングリコール、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリプロピレングリコール、ポリテトラヒドロフラン、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレン、及びポリプロピレンからなる群から選ばれるのがよい。

<14> 上記<1>-<13>のいずれかにおいて、封鎖基が、ジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、ピレン類、置換ベンゼン類(置換基として、アルキル、アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、スルホニル、カルボキシル、アミノ、フェニルなどを挙げることができるがこれらに限定されない。置換基は1つ又は複数存在してもよい。)、置換されていてもよい多核芳香族類(置換基として、上記と同じものを挙げることができるがこれらに限定されない。置換基は1つ又は複数存在してもよい。)、及びステロイド類からなる群から選ばれるのがよい。なお、ジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、及びピレン類からなる群から選ばれるのが好ましく、より好ましくはアダマンタン基類又はトリチル基類であるのがよい。

- [0013] <15> 上記<1>-<14>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が $\alpha$ -シクロデキストリンであり、前記直鎖状分子がポリエチレングリコールであるのがよい。

<16> 上記<1>-<15>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が直鎖状分子により串刺し状に包接される際にシクロデキストリン分子が最大限に包接される量を1とした場合、前記シクロデキストリン分子が0.001-0.6、好ましくは0.01-

0.5、より好ましくは0.05ー0.4の量で直鎖状分子に串刺し状に包接されるのがよい。

<17> 上記<1>ー<16>のいずれかにおいて、直鎖状分子はその分子量が1万以上、好ましくは2万以上、より好ましくは3.5万以上であるのがよい。

[0014] <18> 架橋ポリロタキサンの調製方法であって、1)シクロデキストリン分子と直鎖状分子とを混合してシクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接する擬ポリロタキサンを調製する擬ポリロタキサン調製工程;2)前記CD分子が串刺し状態から脱離しないように、擬ポリロタキサンの両末端を封鎖基で封鎖してポリロタキサンを調製するポリロタキサン調製工程;3)A)前記1)擬ポリロタキサン調製工程前、B)前記1)擬ポリロタキサン調製工程後であって前記2)ポリロタキサン調製工程前;及び/又はC)前記2)ポリロタキサン調製工程後に、シクロデキストリン分子のOH基の一部を非イオン性基に置換する置換工程;4)得られた、少なくとも2分子のポリロタキサンを親水性溶媒に溶解する溶解工程;及び5)親水性溶媒中のポリロタキサンに外部刺激を与えることにより、物理結合を介して該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理架橋する物理架橋工程を有する架橋ポリロタキサンの調製方法。

[0015] <19> 上記<18>において、外部刺激が熱であり、温度5ー90℃の第1の温度範囲において未架橋状態から架橋状態であるハイドロゲル状態へと転移するのがよい。

<20> 上記<19>において、第1の温度範囲よりも高温である第2の温度範囲であって且つ温度10ー100℃の第2の温度範囲において架橋状態であるハイドロゲル状態から未架橋状態へと転移するのがよい。

[0016] <21> 上記<18>ー<20>のいずれかの溶解工程において、ポリロタキサンと親水性溶媒との重量比率が、0.1:99.9ー70:30、好ましくは1:99ー50:50、好ましくは3:97ー30:70であるようにポリロタキサンを溶解するのがよい。

<22> 上記<18>ー<21>のいずれかにおいて、置換工程を、2)ポリロタキサン調製工程後に設けるのがよい。

[0017] <23> 上記<18>ー<22>のいずれかにおいて、非イオン性基はーOR基であり、該Rは炭素数1ー12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエー

テル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<24> 上記<18>-<22>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-R'-X基であり、該R'は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数3-12の環状アルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基から水素が1つ除かれた基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基から水素が1つ除かれた基であり、XはOH、NH<sub>2</sub>、又はSHであるのがよい。

[0018] <25> 上記<18>-<22>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-CO-NH-R<sub>1</sub>基であり、該R<sub>1</sub>は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<26> 上記<18>-<22>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-CO-R<sub>2</sub>基であり、該R<sub>2</sub>は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

[0019] <27> 上記<18>-<22>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-Si-R<sub>3</sub>基であり、該R<sub>3</sub>は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<28> 上記<18>-<22>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-CO-O-R<sub>4</sub>基であり、該R<sub>4</sub>は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭

素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

- [0020] <29> 上記<18>-<28>のいずれかにおいて、非イオン性基は、全シクロデキストリン分子の全水酸基のうちの10%-100%、好ましくは20-100%、より好ましくは30-100%が置換されるのがよい。

<30> 上記<18>-<29>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンからなる群から選ばれるのがよい。

<31> 上記<18>-<30>のいずれかにおいて、直鎖状分子が、ポリエチレングリコール、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリプロピレングリコール、ポリテトラヒドロフラン、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレン、及びポリプロピレンからなる群から選ばれるのがよい。

- [0021] <32> 上記<18>-<31>のいずれかにおいて、封鎖基が、ジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、ピレン類、置換ベンゼン類(置換基として、アルキル、アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、スルホニル、カルボキシル、アミノ、フェニルなどを挙げることができるがこれらに限定されない。置換基は1つ又は複数存在してもよい。)、置換されていてよい多核芳香族類(置換基として、上記と同じものを挙げることができるがこれらに限定されない。置換基は1つ又は複数存在してもよい。)、及びステロイド類からなる群から選ばれるのがよい。なお、ジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、及びピレン類からなる群から選ばれるのが好ましく、より好ましくはアダマンタン基類又はトリチル基類であるのがよい。

<33> 上記<18>-<32>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が $\alpha$ -シクロデキストリンであり、前記直鎖状分子がポリエチレングリコールであるのがよい。

- [0022] <34> 上記<18>-<33>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が直鎖状分子により串刺し状に包接される際にシクロデキストリン分子が最大限に包接される量を1とした場合、前記シクロデキストリン分子が0.001-0.6、好ましくは0.01

ー0.5、より好ましくは0.05ー0.4の量で直鎖状分子に串刺し状に包接されるのがよい。

<35> 上記<18>ー<34>のいずれかにおいて、直鎖状分子はその分子量が1万以上、好ましくは2万以上、より好ましくは3.5万以上であるのがよい。

[0023] <36> 架橋ポリロタキサン及び溶媒を有する外部刺激応答性材料であって、前記架橋ポリロタキサンは、シクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接され且つ該シクロデキストリン分子が脱離しないように前記直鎖状分子の両末端に封鎖基が配置されるポリロタキサンを少なくとも2分子有し、且つ該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理結合を介して架橋してなり、前記シクロデキストリン分子の水酸基(ーOH)の一部又は全部が非イオン性基で置換され、外部刺激の有無により未架橋状態又は架橋状態から架橋状態又は未架橋状態へと可逆的に変化する可逆的な外部刺激応答性を示す外部刺激応答性材料。

[0024] <37> 上記<36>において、外部刺激が熱であり、溶媒が水であり、温度5ー90℃の第1の温度範囲において未架橋状態から架橋状態であるハイドロゲル状態へと転移するのがよい。

<38> 上記<37>において、第1の温度範囲よりも高温である第2の温度範囲であって且つ温度10ー100℃の第2の温度範囲において架橋状態であるハイドロゲル状態から未架橋状態へと転移するのがよい。

[0025] <39> 上記<36>ー<38>のいずれかにおいて、架橋ポリロタキサンと前記溶媒との重量比率が、0.1:99.9ー70:30、好ましくは1:99ー50:50、好ましくは3:97ー30:70であるのがよい。

<40> 上記<36>ー<39>のいずれかにおいて、非イオン性基はーOR基であり、該Rは炭素数1ー12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2ー12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3ー12の環状アルキル基、炭素数2ー12の環状アルキルエーテル基、炭素数2ー12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<41> 上記<36>ー<39>のいずれかにおいて、非イオン性基はーO-R'-X基であり、該R'は炭素数1ー12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1



つ除かれた基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数3-12の環状アルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基から水素が1つ除かれた基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基から水素が1つ除かれた基であり、XはOH、NH<sub>2</sub>、又はSHであるのがよい。

[0026] <42> 上記<36>-<39>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-CO-NH-R<sub>1</sub>基であり、該R<sub>1</sub>は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<43> 上記<36>-<39>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-CO-R<sub>2</sub>基であり、該R<sub>2</sub>は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

[0027] <44> 上記<36>-<39>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-Si-R<sub>3</sub>基であり、該R<sub>3</sub>は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

<45> 上記<36>-<39>のいずれかにおいて、非イオン性基は-O-CO-O-R<sub>4</sub>基であり、該R<sub>4</sub>は炭素数1-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2-12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3-12の環状アルキル基、炭素数2-12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2-12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。

[0028] <46> 上記<36>-<45>のいずれかにおいて、非イオン性基は、全シクロデキストリン分子の全水酸基のうちの10%-100%、好ましくは20-100%、より好ましくは30-100%が置換されるのがよい。

<47> 上記<36>〜<46>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンからなる群から選ばれるのがよい。

[0029] <48> 上記<36>〜<47>のいずれかにおいて、直鎖状分子が、ポリエチレングリコール、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリプロピレングリコール、ポリテトラヒドロフラン、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレン、及びポリプロピレンからなる群から選ばれるのがよい。

<49> 上記<36>〜<48>のいずれかにおいて、封鎖基が、ジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、ピレン類、置換ベンゼン類(置換基として、アルキル、アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、スルホニル、カルボキシル、アミノ、フェニルなどを挙げることができるがこれらに限定されない。置換基は1つ又は複数存在してもよい。)、置換されていてもよい多核芳香族類(置換基として、上記と同じものを挙げることができるがこれらに限定されない。置換基は1つ又は複数存在してもよい。)、及びステロイド類からなる群から選ばれるのがよい。なお、ジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、及びピレン類からなる群から選ばれるのが好ましく、より好ましくはアダマンタン基類又はトリチル基類であるのがよい。

[0030] <50> 上記<36>〜<49>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が $\alpha$ -シクロデキストリンであり、前記直鎖状分子がポリエチレングリコールであるのがよい。

<51> 上記<36>〜<50>のいずれかにおいて、シクロデキストリン分子が直鎖状分子により串刺し状に包接される際にシクロデキストリン分子が最大限に包接される量を1とした場合、前記シクロデキストリン分子が0.001〜0.6、好ましくは0.01〜0.5、より好ましくは0.05〜0.4の量で直鎖状分子に串刺し状に包接されるのがよい。

<52> 上記<36>〜<51>のいずれかにおいて、直鎖状分子はその分子量が1万以上、好ましくは2万以上、より好ましくは3.5万以上であるのがよい。

発明の効果

[0031] 本発明により、安全性、即ち生体適合性を有し、低温側で非ゲル状態(例えばゾル状態、溶液状態など)、高温側で架橋状態、例えばゲル状態となる非ゲルーゲル転移を示す化合物又は組成物を提供することができる。

また、本発明により、上記効果に加えて、又は上記効果以外に、非ゲルーゲル転移点を制御することができる化合物又は材料を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0032] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の架橋ポリロタキサンは、ポリロタキサン分子を構成するCDの水酸基の一部又は全てを非イオン性基に置換し、2以上の該ポリロタキサン分子を物理結合によって架橋させてなる。

本発明は、完全なる理論に基づくものではないが、つぎのような作用により生じるものと考えられる。図1を参照しつつ作用を説明する。非イオン性基で置換されていないCDを用いたポリロタキサン101は、CD103の相互作用、特に水素結合により、同一の直鎖状分子105上でCD103が凝集し、水に不溶となる。しかしながら、非イオン性基で置換されたCD104で形成されるポリロタキサン102は、CD104が同一の直鎖状分子106上で分散され、水に可溶となる。

[0033] この水に可溶なポリロタキサン102の水溶液又はポリロタキサン102のゾルを加熱すると、CD104が同一の直鎖状分子106上で凝集すると共に、ポリロタキサン間のCD104も凝集する。そのため、複数のポリロタキサンにより物理架橋が形成され、ハイドロゲル110が形成される。

水に可溶なポリロタキサン102の水溶液又はポリロタキサン102のゾルとハイドロゲル110の形成とは、外部刺激、例えば熱の加除により、可逆的に生じる。なお、外部刺激は、用いる架橋ポリロタキサンの特性に依存するが、例えば熱、pH、放射線を含む光、音波などを挙げることができる。また、本発明において、ゲル化とは、溶液が流動性を失った状態をいう。

[0034] なお、本発明の「外部刺激の有無により未架橋状態又は架橋状態から架橋状態又は未架橋状態へと可逆的に変化する」とは、外部刺激の変化により、未架橋状態から架橋状態へと可逆的に変化する場合、又はその逆、即ち外部刺激の変化により、架

橋状態から未架橋状態へと可逆的に変化する場合の双方を含む。

また、本発明の「物理結合を介して結合してなる架橋ポリロタキサン」には、上述のゲル状態(例えばハイドロゲル状態)のものが含まれる他、粒径がナノメートルオーダー〜マイクロメートルオーダーのナノ粒子、ミセル及び凝集体なども含まれる。

- [0035] 本発明の架橋ポリロタキサンにおいて、CD分子の水酸基を置換する非イオン性基は、CD間の水素結合による凝集を阻害する基である。具体的には、非イオン性基は、-OR基であるのがよい。ここで、Rは、炭素数1〜12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2〜12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3〜12の環状アルキル基、炭素数2〜12の環状アルキルエーテル基、炭素数2〜12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。なお、Rとして、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどの直鎖状アルキル基;イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、イソアミル、ネオペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、2-メチルブチル、2-エチルヘキシルなどの分岐鎖状アルキル基;シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの環状アルキル基;エチレンオキシド、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、ジオキサン、ジオキソランなどの環状アルキルエーテル基;チラン、チエタン、テトラヒドロチオフエン、チアン、ジチオラン、ジチアンなどの環状アルキルチオエーテル基を挙げることができるがこれらに限定されない。このうち、Rとして、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルが好ましく、より好ましくはメチル、エチル、プロピルであるのがよい。

- [0036] なお、複数のポリロタキサンが物理架橋する場合、複数のポリロタキサンがすべて同じ非イオン性基で置換されていてもよい。また、複数のポリロタキサンのうち一部が非イオン性基Aで置換され、その他が非イオン性基B(BはAとは異なる)で置換されていてもよい。さらに、複数種の非イオン性基で置換された複数種のポリロタキサンが物理架橋してもよい。複数種の非イオン性基で置換された複数種のポリロタキサンを用いることにより、外部刺激の応答性、例えば、非ゲル〜ゲル転移温度を制御することができる。

- [0037] また、非イオン性基は、 $-O-R'-X$ 基であるのがよい。ここで、 $R'$ は上記 $R$ から水素が1つ除かれた基であり、 $X$ は $OH$ 、 $NH_2$ 、又は $SH$ であるのがよい。なお、 $R'$ は $R$ とは独立に規定される。また、 $R'$ として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルから水素を1つ取り除いた基が好ましく、より好ましくはメチル、エチル又はプロピルから水素を1つ取り除いた基であるのがよい。 $X$ として、 $OH$ 又は $NH_2$ が好ましく、より好ましくは $OH$ であるのがよい。
- [0038] さらに、非イオン性基は $-O-CO-NH-R_1$ 基、 $-O-CO-R_2$ 基、 $-O-Si-R_3$ 基、又は $-O-CO-O-R_4$ 基であるのがよい。
- ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は、各々独立に、炭素数1〜12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2〜12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3〜12の環状アルキル基、炭素数2〜12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2〜12の環状アルキルチオエーテル基であるのがよい。
- [0039] 非イオン性基は、架橋ポリロタキサンに含まれる全CD分子の全水酸基のうちの10%〜100%、好ましくは20〜100%、より好ましくは30〜100%が置換されるのがよい。
- [0040] 本発明の架橋ポリロタキサンは、それを構成するCD分子が $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD、及び $\gamma$ -CDの群から選ばれることが好ましく、特に $\alpha$ -CDであることが好ましい。
- [0041] 本発明の架橋ポリロタキサンにおいて、直鎖状分子がポリエチレングリコール、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリプロピレングリコール、ポリテトラヒドロフラン、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレン及びポリプロピレンからなる群から選ばれることが好ましく、特にポリエチレングリコールであることが好ましい。
- [0042] 直鎖状分子の分子量は1万以上であるのがよく、好ましくは2万以上、より好ましくは3.5万以上であるのがよい。なお、直鎖状分子の分子量の上限は、特に限定されるものではなく、少なくとも分子量10万の直鎖状分子を用いた架橋ポリロタキサンは、本発明において好ましく使用することができる。
- [0043] 本発明の架橋ポリロタキサンは、その嵩高い封鎖基がジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、及びピレン類からなる群から選ばれるのがよく、特にアダマンタン基類又はトリチル基類であるのが好

ましい。

また、その他の嵩高い封鎖基を用いることができる。例えば、クレゾールなどの置換ベンゼン類(置換基として、アルキル、アルキルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、スルホニル、カルボキシル、アミノ、フェニルなどを挙げることができるがこれらに限定されない。置換基は1つ又は複数存在してもよい。)、例えばアントラセンなどの置換されていてもよい多核芳香族類(置換基として、上記と同じものを挙げることができるがこれらに限定されない。置換基は1つ又は複数存在してもよい。)、ステロイド類を挙げることができる。

[0044] 本発明の架橋ポリロタキサンにおけるCD分子と直鎖状分子の組合せとしては、CD分子が $\alpha$ -CDであり、直鎖状分子がポリエチレングリコールであることが特に好ましい。

[0045] 本発明の架橋ポリロタキサンにおいて、CD分子が直鎖状分子により串刺し状に包接される際にCD分子が最大限に包接される量を1とした場合、前記CD分子が0.01〜0.6、好ましくは0.01〜0.5、より好ましくは0.05〜0.4の量で直鎖状分子に串刺し状に包接されていることが好ましい。CD分子の包接量の値が大きすぎる、即ちCD分子が直鎖状分子に緻密に充填されると、CD分子が直鎖状分子上を相対的に移動するスライディングモード機能を十分に発揮することができない傾向が生じる。

[0046] また、本発明は、上述のポリロタキサン、及び溶媒を有する外部刺激応答性材料を提供する。

溶媒は、親水性溶媒であるのが好ましく、より好ましくは水であるのがよい。外部刺激応答性材料は、ポリロタキサンと親水性溶媒、特に水との重量比率が、0.1:99.9〜70:30、好ましくは1:99〜50:50、好ましくは3:97〜30:70となるように、配合するのがよい。

[0047] 外部刺激は加熱であり、温度5〜90℃の第1の温度範囲において、外部刺激応答性材料は、未架橋状態から架橋状態、即ち物理架橋したハイドロゲル状態へと転移するのがよい。また、第1の温度範囲よりも高温である第2の温度範囲であって且つ温度10〜100℃の第2の温度範囲においてハイドロゲル状態から未架橋状態へと

転移するものも本発明の外部刺激応答性材料に含まれる。

[0048] 外部刺激応答性材料は、上述のポリロタキサン及び溶媒の他に、外部刺激応答性を阻害しない限り、各種の成分を有してもよい。例えば、本発明の外部刺激応答性材料を医療又はバイオテクノロジーの分野で応用する場合、各種成分として生理活性物質を挙げることができる。例えば、生理活性物質としてコラーゲン、ゼラチン、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン、インスリン、グルカゴンなどのタンパク質やペプチド類、デンプン、グリコーゲン、ヒアルロン酸、セルロース、ヘパリンなどの多糖類、RNA、DNAなどの核酸を挙げることができるがこれらに限定されない。

[0049] 本発明の架橋ポリロタキサンは、例えば次のように調製することができる。即ち、1) シクロデキストリン分子と直鎖状分子とを混合してシクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接する擬ポリロタキサンを調製する擬ポリロタキサン調製工程; 2) 前記CD分子が串刺し状態から脱離しないように、擬ポリロタキサンの両末端を封鎖基で封鎖してポリロタキサンを調製するポリロタキサン調製工程; 3) A) 前記1) 擬ポリロタキサン調製工程前; B) 前記1) 擬ポリロタキサン調製工程後であって前記2) ポリロタキサン調製工程前; 及び/又はC) 前記2) ポリロタキサン調製工程後; に、シクロデキストリン分子のOH基の一部を非イオン性基に置換する置換工程; 4) 得られた、少なくとも2分子のポリロタキサンを親水性溶媒に溶解する工程; 及び親水性溶媒中のポリロタキサンに外部刺激を与えることにより、物理結合を介して該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理架橋する物理架橋工程を有する方法により、本発明の架橋ポリロタキサンを調製することができる。

シクロデキストリン分子のOH基の一部を非イオン性基に置換する置換工程は、上記A)～C)のいずれかの時期において設けるか、又はA)～C)の2以上の時期に設けることもできる。

なお、上記調製方法において、用いるCD分子、直鎖状分子、封鎖基等は、上記したものをを用いることができる。

[0050] 特に、上記方法において、外部刺激が加熱であり、温度5～90℃の第1の温度範囲において、外部刺激応答性材料は、未架橋状態から架橋状態、即ち物理架橋したハイドロゲル状態へと転移するのがよい。また、第1の温度範囲よりも高温である第

2の温度範囲であって且つ温度15〜100℃の第2の温度範囲においてハイドロゲル状態から未架橋状態へと転移するのがよい。

[0051] また、溶解工程において、ポリロタキサンの濃度をある値にするのが好ましい。濃度は、非イオン性基の種類、その置換の度合い、包接量などに依存するが、例えばポリロタキサンと親水性溶媒、特に水との重量比率が、0.1:99.9〜70:30、好ましくは1:99〜50:50、好ましくは3:97〜30:70となるように溶解するのがよい。

[0052] さらに、置換工程は、2)ポリロタキサン調製工程後に設けるのが好ましい。

置換工程において用いられる条件は、置換する非イオン性基に依存するが、特に限定されず、種々の反応方法、反応条件を用いることができる。例えば、非イオン性基として上記−OR基を用いる場合、即ちエーテル結合を生成させる手法として次のものを挙げることができる。一般には、ジメチルスルホキシドやジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で適当な塩基を触媒としてハロゲン化物と共存させる手法が用いられる。塩基としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム・*t*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酸化銀、水酸化バリウム、酸化バリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ又はアルカリ土類金属塩を用いることができる。また、*p*-トルエンスルホン基やメタンスルホン基等の脱離基を導入後、適当なアルコールと置換する手法も挙げることができる。

また、上記エーテル結合により非イオン性基として−OR基を導入する方法の他に、次に挙げる方法を用いることができる。即ち、イソシアネート化合物等によるカルバメート結合形成による方法；カルボン酸化合物、酸クロリド化合物又は酸無水物等によるエステル結合形成による方法；シラン化合物等によるシリルエーテル結合形成による方法；クロロ炭酸化合物等によるカーボネート結合形成による方法；などを挙げることができる。

[0053] 以下、実施例に基づいて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は本実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

[0054] <PEGのTEMPO酸化によるPEG−カルボン酸の調製>



PEG(分子量3.5万)10g、TEMPO(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル)100mg、及び臭化ナトリウム1gを水100mlに溶解した。得られた溶液に市販の次亜塩素酸ナトリウム水溶液(有効塩素濃度約5%)5mlを添加し、室温で攪拌しながら反応させた。反応が進行すると添加直後から系のpHは急激に減少するが、なるべくpH:10~11を保つように1N NaOHを添加して調製した。pHの低下は概ね3分以内に見られなくなったが、さらに10分間攪拌した。エタノールを最大5mlまでの範囲で添加して反応を終了させた。塩化メチレン50mlでの抽出を3回繰返して無機塩以外の成分を抽出した後、エバポレータで塩化メチレンを留去した。温エタノール250mlに溶解させた後、-4℃の冷凍庫に一晩おいてPEG-カルボン酸のみを析出させた。析出したPEG-カルボン酸を遠心分離で回収した。この温エタノール溶解-析出-遠心分離のサイクルを数回繰返し、最後に真空乾燥で乾燥させてPEG-カルボン酸を得た。収率95%以上。カルボキシル化率95%以上。

[0055] <PEG-カルボン酸と $\alpha$ -CDとを用いた擬ポリロタキサンの調製>

上記で調製したPEG-カルボン酸3g及び $\alpha$ -CD12gをそれぞれ別々に用意した70℃の温水50mlに溶解させた後、両者を混合し、その後、冷蔵庫(4℃)中で一晩静置した。クリーム状に析出した擬ポリロタキサンを凍結乾燥し回収した。収率90%以上(収量約14g)。

[0056] <アダマンタンアミンとBOP試薬反応系を用いたポリロタキサンの調製>

室温でジメチルホルムアミド(DMF)50mlに、BOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート)3g、HOBt(1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・モノヒドレート)1g、アダマンタンアミン1.4g、ジイソプロピルエチルアミン1.25mlをこの順番に溶解させておき、上記で得られた擬ポリロタキサン14gを添加した後、すみやかによく振りまぜた。スラリー状になった試料を冷蔵庫中で一晩静置した。その後、DMF/メタノール=1:1混合溶液50mlを加えてよく混ぜ、遠心分離して上澄みを捨てた。このDMF/メタノール混合溶液による洗浄を2回繰返した後、さらにメタノール100mlを用いた洗浄を同様の遠心分離により2回繰返した。得られた沈澱を真空乾燥で乾燥させた後、DMSO50mlに溶解し、得られた透明な溶液を水700ml中に滴下してポリロタキサンを析出さ

せた。析出したポリロタキサンを遠心分離で回収し、真空乾燥又は凍結乾燥させた。このDMSO溶解-水中で析出-回収-乾燥のサイクルを2回繰り返し、最終的に精製ポリロタキサンを得た。添加した擬ポリロタキサンをベースにした収率約65% (包接錯体14gからの収量は9.2g)であった。

[0057] <ポリロタキサン中の $\alpha$ -CD量>

NMR測定により、上記ポリロタキサン中には約111個の $\alpha$ -CDが包接されていることをその結果として得た。一方、用いたPEGに $\alpha$ -CDを密に詰めた場合、最大包接量は398個であることが計算で求めることができる。この計算値と、NMRの測定値から、本実施例で用いたポリロタキサンの $\alpha$ -CDの量は、最大包接量の0.28であることがわかった。

[0058] < $\alpha$ -CDのオキシメチル化>

上記で得られたポリロタキサン5gを、脱水DMSO100mlに溶解し、水素化ナトリウム1.7g (ポリロタキサン中の $\alpha$ -CD分子の水酸基18等量に対して18等量に相当)を加え、懸濁液を3時間攪拌した。ヨウ化メチル10gを加え、20時間攪拌後、反応溶液を精製水で300mlに希釈し、該希釈液を透析チューブ (分画分子量:12,000) にて48時間、水道水の流水下で透析した。さらに精製水500ml中で3時間の透析を2回行い、凍結乾燥し、 $\alpha$ -CDのOH基が $\text{OCH}_3$ 基に置換されたメチル化ポリロタキサンを得た。収量は3.5gであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  (ppm) 3.0-4.2 (m, 14H)、4.8-5.2 (m, 1H)。

[0059] また、出発原料であるポリロタキサンがDMSOのみに溶解し、水溶性がなかったのに対して、 $\alpha$ -CDを化学修飾した上記のメチル化ポリロタキサンはDMSOのみならず、水にも可溶であった。このことは、ポリロタキサンの $\alpha$ -CD間の水素結合が上記化学修飾によって抑制されたことを示唆している。

[0060] 得られたポリロタキサンを、その濃度が5wt%となるように、純水0.5mlに溶解した。この溶液は5℃では無色透明であったが、室温にすると白濁が観察された。さらに加熱したところ、40℃以上ではゲル化が観察された。また、加熱して得られたゲルを冷却すると、室温では白濁した状態で流動性を示し、さらに5℃まで冷却すると加熱

前と同じ状態の溶液を得ることができた。

- [0061] 上記ポリロタキサンを1wt%となるように純水に溶解し、得られた溶液の加熱による透過率変化を波長700nmの可視光により観測した。観察結果を図2に示す。図2からわかるように、溶液の透過率は25℃近傍から減少し、45℃以上で0%に近づいた。このことは、熱刺激によりポリロタキサンが凝集体を形成したため、ポリロタキサンが溶解状態から非溶解状態へと変化し、それによって溶液を白濁させたことを示している。

## 実施例 2

- [0062] <PEGのTEMPO酸化によるPEG-カルボン酸の調製>

PEG(分子量3.5万)100g、TEMPO(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル)100mg、及び臭化ナトリウム2.5gを水250mlに溶解した。得られた溶液に市販の次亜塩素酸ナトリウム水溶液(有効塩素濃度約5%)25mlを添加し、室温で攪拌しながら反応させた。反応が進行すると添加直後から系のpHは急激に減少するが、なるべくpH:10-11を保つように1N NaOHを添加して調製した。メタノールを25ml添加して反応を終了させた。塩化メチレン400mlでの抽出を3回繰返して無機塩以外の成分を抽出した後、エバポレータで塩化メチレンを留去した。温エタノール3000mlに溶解させた後、-4℃の冷凍庫に一晩おいてPEG-カルボン酸のみを析出させた。析出したPEG-カルボン酸を遠心分離で回収した。この温エタノール溶解-析出-遠心分離のサイクルを数回繰返し、最後に真空乾燥で乾燥させてPEG-カルボン酸を得た。収率95%以上。カルボキシル化率95%以上。

- [0063] <PEG-カルボン酸と $\alpha$ -CDとを用いた擬ポリロタキサンの調製>

上記で調製したPEG-カルボン酸19g及び $\alpha$ -CD67gをそれぞれ別々に用意した70℃の温水300mlに溶解させた後、両者を混合し、その後、冷蔵庫(4℃)中で一晩静置した。クリーム状に析出した擬ポリロタキサンを凍結乾燥し回収した。

- [0064] <アダマンタンアミンとBOP試薬反応系を用いたポリロタキサンの調製>

室温でジメチルホルムアミド(DMF)200mlに、BOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート)0.6g、アダマンタンアミン2.2g、ジイソプロピルエチルアミン0.25mlをこの順番に溶解させ

ておき、上記で得られた擬ポリロタキサンを添加した後、すみやかによく振り混ぜた。スラリー状になった試料を冷蔵庫中で一晚静置した。その後、DMF／メタノール＝1：1混合溶液200mlを加えてよく混ぜ、遠心分離して上澄みを捨てた。このDMF／メタノール混合溶液による洗浄を2回繰り返した後、さらにメタノール200mlを用いた洗浄を同様の遠心分離により2回繰り返した。得られた沈澱を真空乾燥で乾燥させた後、DMSO460mlに溶解し、得られた透明な溶液を水4600ml中に滴下してポリロタキサンを析出させた。析出したポリロタキサンを遠心分離で回収し、真空乾燥又は凍結乾燥させた。このDMSO溶解－水中で析出－回収－乾燥のサイクルを2回繰り返して、最終的に精製ポリロタキサンを得た。収量は44gであった。

[0065] <ポリロタキサン中の $\alpha$ -CD量>

NMR測定により、上記ポリロタキサン中には約107個の $\alpha$ -CDが包接されていることをその結果として得た。一方、用いたPEGに $\alpha$ -CDを密に詰めた場合、最大包接量は398個であることが計算で求めることができる。この計算値と、NMRの測定値から、本実施例で用いたポリロタキサンの $\alpha$ -CDの量は、最大包接量の0.27であることがわかった。

[0066] < $\alpha$ -CDのオキシメチル化>

上記で得られたポリロタキサン5.0gを、脱水DMSO100mlに溶解し、水素化ナトリウム1.4g(ポリロタキサン中の $\alpha$ -CD分子の水酸基18等量に対して14.4等量に相当)を加え、懸濁液を3時間攪拌した。ヨウ化メチル8gを加え、20時間攪拌後、反応液を精製水で200mlに希釈し、該希釈液を透析チューブ(分画分子量:12,000)にて48時間、水道水の流水下で透析した。さらに、精製水500ml中で3時間の透析を2回行い、凍結乾燥し、 $\alpha$ -CDのOH基の一部がOCH<sub>3</sub>基に置換されたメチル化ポリロタキサンを得た。収量は4.3gであった。

<sup>1</sup>H-NMR、(CDCl<sub>3</sub>、300MHz)  $\delta$  (ppm) 3.0-4.2(m, 9H)、4.6-5.4(m, 1H)。

[0067] (ゲル化の観察)

得られたポリロタキサンを、その濃度が5wt%となるように、純水0.5mlに溶解した。この溶液は室温では無色透明であったが、加熱により白濁し、60℃以上でゲル化

が観察された。また、加熱して得られたゲルを室温まで冷却すると加熱前と同じ状態の溶液を得ることができた。

[0068] (透過率変化の測定)

上記ポリロタキサン溶液の加熱による透過率変化を実施例1と同様の方法で観察した。観察結果を図2に示す。図2からわかるように、溶液の透過率は55℃近傍から急激に減少し、60℃以上で0%になった。このことは熱刺激によりポリロタキサンが凝集体を形成したため、ポリロタキサンが溶解状態から非溶解状態へ変化し、それによって溶液を白濁させたことを示している。

実施例 3

[0069] <  $\alpha$ -CDのオキシエチル化 >

実施例2と同様の方法で得られたポリロタキサン1.0gを、脱水DMSO20mlに溶解し、水素化ナトリウム0.3g(ポリロタキサン中の $\alpha$ -CD分子の水酸基18等量に対して14等量に相当)を加え、懸濁液を3時間攪拌した。臭化エチル1.4gを加え、20時間攪拌後、反応液を精製水で100mlに希釈し、該希釈液を透析チューブ(分画分子量:12,000)にて48時間、水道水の流水下で透析した。さらに、精製水1000ml中で6時間の透析を3回行い、凍結乾燥し、 $\alpha$ -CDのOH基の一部が $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 基に置換されたエチル化ポリロタキサンを得た。収量は0.7gであった。

$^1\text{H-NMR}$ 、( $\text{CDCl}_3$ 、300MHz)  $\delta$  (ppm) 1.0–1.4(m、3.2H)、3.0–4.4(m、7.2H)、4.6–5.2(m、1H)。

また、出発原料であるポリロタキサンがDMSOのみに溶解し、水溶性がなかったのに対して、 $\alpha$ -CDを化学修飾した上記のエチル化ポリロタキサンはDMSOのみならず、水にも可溶であった。このことは、ポリロタキサンの $\alpha$ -CD間の水素結合が上記化学修飾によって抑制されたことを示唆している。

[0070] (ゲル化の観察)

得られたポリロタキサンを、その濃度が2wt%となるように、純水0.5mlに溶解した。この溶液は5℃では無色透明であったが、20℃以上になると白濁し、ゲル化が観察された。また、このゲルを冷却すると、加熱前と同じ状態の溶液を得ることができた。

## 実施例 4

### [0071] < $\alpha$ -CDのオキシn-プロピルカルバモイル化 >

実施例2と同様の方法で得られたポリロタキサン1.0gを、脱水DMSO10mlに溶解し、プロピルイソシアネート0.27g(ポリロタキサン中の $\alpha$ -CD分子の水酸基18等量に対して4等量に相当)とジブチル錫ジラウレート0.01gを加え20時間攪拌した。反応液を精製水で100mlに希釈し、該希釈液を透析チューブ(分画分子量:12,000)にて48時間、水道水の流水下で透析した。さらに、精製水1000ml中で6時間の透析を3回行い、凍結乾燥し、 $\alpha$ -CDのOH基の一部が $\text{OC}=\text{ONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 基に置換されたn-プロピルカルバモイル化ポリロタキサンを得た。収量は1.2gであった。

$^1\text{H-NMR}$ 、( $\text{DMSO}-d_6$ 、400MHz)  $\delta$  (ppm) 0.7–1.0(m, 3H)、1.3–1.6(m, 2H)、2.8–3.0(m, 2H)、3.2–5.2(m, 24H)、5.3–6.1(m, 2H)、6.1–7.1(m, 1H)。

また、出発原料であるポリロタキサンがDMSOのみに溶解し、水溶性がなかったのに対して、 $\alpha$ -CDを化学修飾した上記のn-プロピルカルバモイル化ポリロタキサンはDMSOのみならず、水にも可溶であった。このことは、ポリロタキサンの $\alpha$ -CD間の水素結合が上記化学修飾によって抑制されたことを示唆している。

### [0072] (温度特性の観察)

得られたポリロタキサンを、その濃度が5wt%となるように、純水0.5mlに溶解した。この溶液は5℃では無色透明であったが、9.5℃以上に加熱すると白濁し、沈殿が生じた。また、この溶液を冷却すると、加熱前と同じ状態の溶液を得ることができた。

## 実施例 5

### [0073] < $\alpha$ -CDのアセチル化 >

実施例2と同様の方法で得られたポリロタキサン0.5gを5mlの脱水DMSO:脱水ピリジン1:1の混合溶媒に溶解し、無水酢酸0.2g及び4-ジメチルアミノピリジン0.02gを加え20時間攪拌した。反応液を精製水で30mlに希釈し、該希釈液を透析チューブ(分画分子量:12,000)にて24時間、水道水の流水下で透析した。さらに、500ml精製水中で24時間の透析を行い、凍結乾燥し、 $\alpha$ -CDのOH基の一部が-O

—CO—CH<sub>3</sub> 基に置換されたアセチル化ポリロタキサンを得た。収量は0.5gであった。

<sup>1</sup>H-NMR、(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz) δ (ppm) 1.8–2.2 (m, 2.1H)、3.0–5.3 (m, 10H)、5.3–6.1 (m, 1H)。

また、出発原料であるポリロタキサンがDMSOのみに溶解し、水溶性がなかったのに対して、α-CDを化学修飾した上記のアセチル化ポリロタキサンはDMSOのみならず、10℃以下の冷水にも可溶であった。このことは、ポリロタキサンのα-CD間の水素結合が上記化学修飾によって抑制されたことを示唆している。

[0074] (温度特性の観察)

得られたポリロタキサンを、その濃度が3wt%となるように、純水0.3mlに溶解した。この溶液は5℃では無色透明であったが、室温では白濁し、沈殿が生じた。また、この溶液を冷却すると、加熱前と同じ状態の溶液を得ることができた。

図面の簡単な説明

[0075] [図1]本発明の架橋ポリロタキサンの生成メカニズムを説明する図である。

[図2]実施例1及び実施例2のポリロタキサン溶液(PR溶液)の透過率が温度により変化することを示す図である。

## 請求の範囲

- [1] シクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接され且つ該シクロデキストリン分子が脱離しないように前記直鎖状分子の両末端に封鎖基が配置されるポリロタキサンを少なくとも2分子有し、該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理結合を介して架橋してなる架橋ポリロタキサンであって、前記シクロデキストリン分子の水酸基( $-OH$ )の一部又は全部が非イオン性基で置換されることを特徴とする架橋ポリロタキサン。
- [2] シクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接され且つ該シクロデキストリン分子が脱離しないように前記直鎖状分子の両末端に封鎖基が配置されるポリロタキサンを少なくとも2分子有し、該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理結合を介して架橋してなる架橋ポリロタキサンであって、前記シクロデキストリン分子の水酸基( $-OH$ )の一部又は全部が非イオン性基で置換され、外部刺激の有無により未架橋状態又は架橋状態から架橋状態又は未架橋状態へと可逆的に変化する可逆的な外部刺激応答性を示す架橋ポリロタキサン。
- [3] 前記外部刺激が加熱であり、温度 $5-90^{\circ}C$ の第1の温度範囲において未架橋状態から架橋状態であるゲル状態へと転移する請求項2記載の架橋ポリロタキサン。
- [4] 第1の温度範囲よりも高温である第2の温度範囲であって且つ温度 $10-100^{\circ}C$ の第2の温度範囲において架橋状態であるゲル状態から未架橋状態へと転移する請求項3記載の架橋ポリロタキサン。
- [5] 前記非イオン性基は $-OR$ 基であり、該 $R$ は炭素数 $1-12$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数 $2-12$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数 $3-12$ の環状アルキル基、炭素数 $2-12$ の環状アルキルエーテル基、炭素数 $2-12$ の環状アルキルチオエーテル基である請求項1-4のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [6] 前記非イオン性基は $-O-R'-X$ 基であり、該 $R'$ は炭素数 $1-12$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数 $2-12$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数 $3-12$ の環状アルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数 $2-12$ の環状アルキ



ルエーテル基から水素が1つ除かれた基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基から水素が1つ除かれた基であり、XはOH、NH<sub>2</sub>、又はSHである請求項1～4のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。

- [7] 前記非イオン性基は-O-CO-NH-R<sub>1</sub>基であり、該R<sub>1</sub>は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基である請求項1～4のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [8] 前記非イオン性基は-O-CO-R<sub>2</sub>基であり、該R<sub>2</sub>は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基である請求項1～4のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [9] 前記非イオン性基は-O-Si-R<sub>3</sub>基であり、該R<sub>3</sub>は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基である請求項1～4のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [10] 前記非イオン性基は-O-CO-O-R<sub>4</sub>基であり、該R<sub>4</sub>は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基である請求項1～4のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [11] 前記非イオン性基は、全シクロデキストリン分子の全水酸基のうちの10%～100%が置換される請求項1～10のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [12] 前記シクロデキストリン分子が、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン及びγ-シクロデキストリンからなる群から選ばれる請求項1～11のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。

- [13] 前記直鎖状分子が、ポリエチレングリコール、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリプロピレングリコール、ポリテトラヒドロフラン、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレン、及びポリプロピレンからなる群から選ばれる請求項1〜12のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [14] 前記封鎖基が、ジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、ピレン類、置換ベンゼン類、置換されていてもよい多核芳香族類、及びステロイド類からなる群から選ばれる請求項1〜13のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [15] 前記シクロデキストリン分子が $\alpha$ -シクロデキストリンであり、前記直鎖状分子がポリエチレングリコールである請求項1〜14のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [16] 前記シクロデキストリン分子が直鎖状分子により串刺し状に包接される際にシクロデキストリン分子が最大限に包接される量を1とした場合、前記シクロデキストリン分子が0.001〜0.6の量で直鎖状分子に串刺し状に包接される請求項1〜15のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [17] 架橋ポリロタキサンの調製方法であって、1)シクロデキストリン分子と直鎖状分子とを混合してシクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接する擬ポリロタキサンを調製する擬ポリロタキサン調製工程;2)前記CD分子が串刺し状態から脱離しないように、擬ポリロタキサンの両末端を封鎖基で封鎖してポリロタキサンを調製するポリロタキサン調製工程;3)A)前記1)擬ポリロタキサン調製工程前、B)前記1)擬ポリロタキサン調製工程後であって前記2)ポリロタキサン調製工程前;及び/又はC)前記2)ポリロタキサン調製工程後に、シクロデキストリン分子のOH基の一部を非イオン性基に置換する置換工程;4)得られた、少なくとも2分子のポリロタキサンを親水性溶媒に溶解する溶解工程;及び5)親水性溶媒中のポリロタキサンに外部刺激を与えることにより、物理結合を介して該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理架橋する物理架橋工程を有する架橋ポリロタキサンの調製方法。
- [18] 前記外部刺激が熱であり、温度5〜90℃の第1の温度範囲において未架橋状態から架橋状態であるハイドロゲル状態へと転移する請求項17記載の方法。
- [19] 第1の温度範囲よりも高温である第2の温度範囲であって且つ温度10〜100℃の第

- 2の温度範囲において架橋状態であるハイドロゲル状態から未架橋状態へと転移する請求項18記載の方法。
- [20] 前記溶解工程において、前記ポリロタキサンと前記親水性溶媒との重量比率が、0.1:99.9〜70:30であるようにポリロタキサンを溶解する請求項17〜19のいずれか1項記載の方法。
- [21] 前記置換工程を、前記2)ポリロタキサン調製工程後に設ける請求項17〜20のいずれか1項記載の方法。
- [22] 架橋ポリロタキサン及び溶媒を有する外部刺激応答性材料であって、前記架橋ポリロタキサンは、シクロデキストリン分子の開口部に直鎖状分子が串刺し状に包接され且つ該シクロデキストリン分子が脱離しないように前記直鎖状分子の両末端に封鎖基が配置されるポリロタキサンを少なくとも2分子有し、且つ該少なくとも2分子のポリロタキサンが物理結合を介して架橋してなり、前記シクロデキストリン分子の水酸基(−OH)の一部又は全部が非イオン性基で置換され、外部刺激の有無により未架橋状態又は架橋状態から架橋状態又は未架橋状態へと可逆的に変化する可逆的な外部刺激応答性を示す外部刺激応答性材料。
- [23] 前記外部刺激が熱であり、前記溶媒が水であり、温度5〜90℃の第1の温度範囲において未架橋状態から架橋状態であるハイドロゲル状態へと転移する請求項22記載の材料。
- [24] 第1の温度範囲よりも高温である第2の温度範囲であって且つ温度10〜100℃の第2の温度範囲において架橋状態であるハイドロゲル状態から未架橋状態へと転移する請求項23記載の材料。
- [25] 前記架橋ポリロタキサンと前記溶媒との重量比率が、0.1:99.9〜70:30である請求項22〜24のいずれか1項記載の材料。
- [26] 前記非イオン性基は−OR基であり、該Rは炭素数1〜12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2〜12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3〜12の環状アルキル基、炭素数2〜12の環状アルキルエーテル基、炭素数2〜12の環状アルキルチオエーテル基である請求項22〜25のいずれか1項記載の材料。

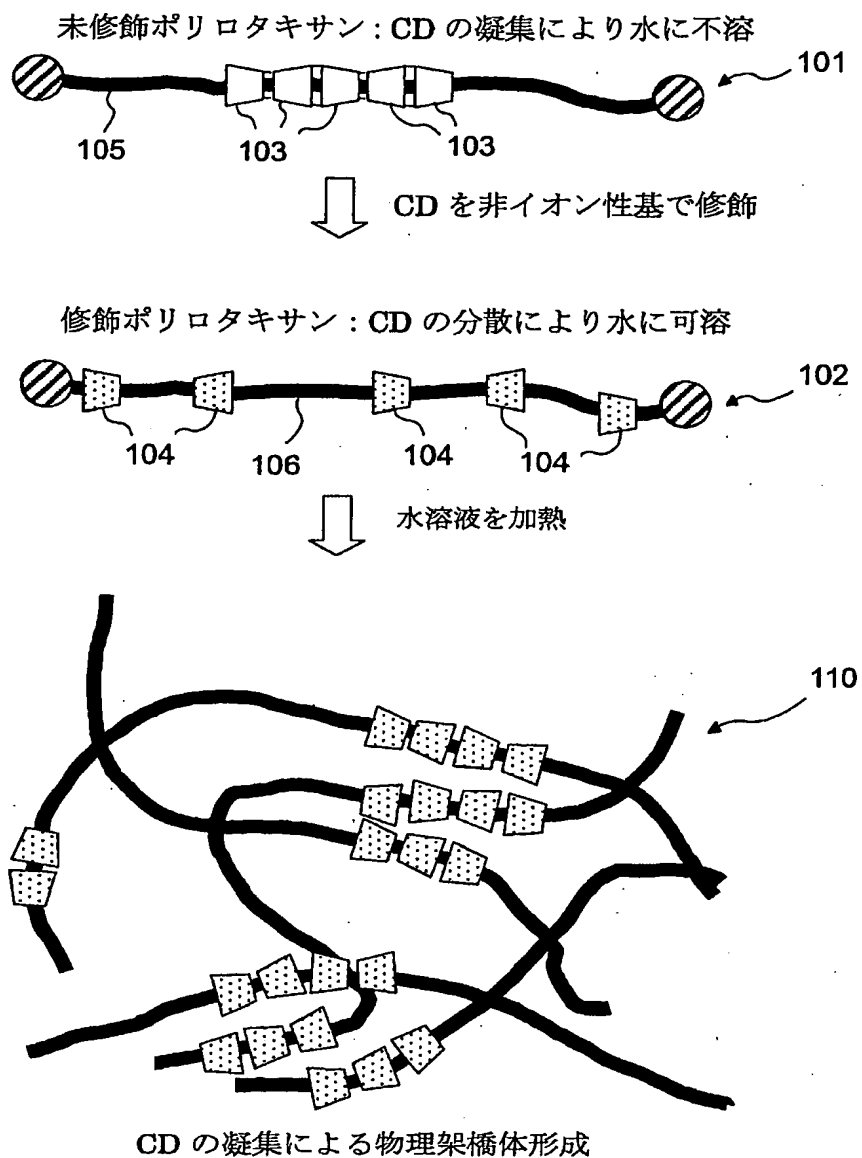
- [27] 前記非イオン性基は $-O-R'-X$ 基であり、該 $R'$ は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数3～12の環状アルキル基から水素が1つ除かれた基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基から水素が1つ除かれた基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基から水素が1つ除かれた基であり、 $X$ は $OH$ 、 $NH_2$ 、又は $SH$ である請求項22～25のいずれか1項記載の材料。
- [28] 前記非イオン性基は $-O-CO-NH-R_1$ 基であり、該 $R_1$ は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基である請求項22～25のいずれか1項記載の材料。
- [29] 前記非イオン性基は $-O-CO-R_2$ 基であり、該 $R_2$ は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基である請求項22～25のいずれか1項記載の材料。
- [30] 前記非イオン性基は $-O-Si-R_3$ 基であり、該 $R_3$ は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基である請求項22～25のいずれか1項記載の材料。
- [31] 前記非イオン性基は $-O-CO-O-R_4$ 基であり、該 $R_4$ は炭素数1～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、少なくとも1個のエーテル基を含む炭素数2～12の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数3～12の環状アルキル基、炭素数2～12の環状アルキルエーテル基、又は炭素数2～12の環状アルキルチオエーテル基である請求項22～25のいずれか1項記載の材料。
- [32] 前記非イオン性基は、全シクロデキストリン分子の全水酸基のうちの10%～100%が

置換される請求項22-31のいずれか1項記載の材料。

- [33] 前記シクロデキストリン分子が、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンからなる群から選ばれる請求項22-32のいずれか1項記載の材料。
- [34] 前記直鎖状分子が、ポリエチレングリコール、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリプロピレングリコール、ポリテトラヒドロフラン、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレン、及びポリプロピレンからなる群から選ばれる請求項22-33のいずれか1項記載の材料。
- [35] 前記封鎖基が、ジニトロフェニル基類、シクロデキストリン類、アダマンタン基類、トリチル基類、フルオレセイン類、ピレン類、置換ベンゼン類、置換されていてもよい多核芳香族類、及びステロイド類からなる群から選ばれる請求項22-34のいずれか1項記載の架橋ポリロタキサン。
- [36] 前記シクロデキストリン分子が $\alpha$ -シクロデキストリンであり、前記直鎖状分子がポリエチレングリコールである請求項22-35のいずれか1項記載の材料。
- [37] 前記シクロデキストリン分子が直鎖状分子により串刺し状に包接される際にシクロデキストリン分子が最大限に包接される量を1とした場合、前記シクロデキストリン分子が0.001-0.6の量で直鎖状分子に串刺し状に包接される請求項22-36のいずれか1項記載の材料。

1/1

[図 1]



1/1/1

[図 2]

